

**ÜBER DEN EINFLUSS VON ÄTHANOL AUF DIE
ELIMINATION EINER FETTEMULSION
AUS DEM BLUT BEIM MENSCHEN**

Ralph Jergus

1975



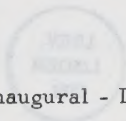
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0003

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

ÜBER DEN EINFLUSS VON ÄTHANOL AUF DIE ELIMINATION
EINER FETTEMULSION AUS DEM BLUT BEIM
MENSCHEN



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ralph Jergus
aus Grünwald

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Doz. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1975

INHALTSVERZEICHNIS

- I) Einleitung
- II) Material und Methodik
 - 1) Versuchspersonen
 - 2) Versuchsaufbau
 - 3) Methoden
 - a) Lipoidextrakt
 - b) Gesamtcholesterin im Serum
 - c) Glyzerid-Glyzerin im Serum
 - d) Lipoproteinelektrophorese
 - e) Dünnschichtchromatographie
 - f) Blutalkohol
 - g) Statistische Auswertung
- III) Ergebnisse
- IV) Diskussion
- V) Zusammenfassung
- VI) Literaturverzeichnis
- VII) Anhang

EINLEITUNG

Für die parenterale Ernährung werden Lösungen von Kohlehydraten, Aminosäuren, Fetten, Äthanol u.a. verwendet. Durch ihre Kombination kann eine größtmögliche Annäherung an die physiologischen Ernährungsbedingungen erreicht werden (1). Über die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Substanzen ist jedoch wenig bekannt. So finden sich keine Angaben über die Folgen der kombinierten Verabreichung von Äthanol und Fettemulsionen.

Einen Anhaltspunkt könnten Beobachtungen über den Stoffwechsel der Chylomikronen geben, die wahrscheinlich ähnliche Eigenschaften wie Fettemulsionstriglyzeride aufweisen (2, 3). Hierzu ist aus der Literatur bekannt, daß die postalimentäre Hyperchylomikronämie nach einer fettreichen Mahlzeit bei gleichzeitigem Genuß von Alkohol verstärkt und verlängert auftritt (4-13):

BARBORIAK und MEADE (4) z.B. verabreichten sechzehn Versuchspersonen 120 ml 50%-igen Bourbon Whiskey zusammen mit einer Mahlzeit, die aus Eiern, Butter, Toast, Corn Flakes und Rahm bestand, und bestimmten danach in stündlichen Abständen den Serumtriglyzeridspiegel. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die zur Mahlzeit keinen Alkohol erhalten hatte, ergab signifikant erhöhte und verlängert auftretende Neutralfettkonzentrationen.

Eine endgültige Erklärung für dieses Phänomen konnte bisher nicht gegeben werden.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von Äthanol auf den Stoffwechsel einer Neutralfettemulsion anhand des von BOBERG (14) entwickelten und von ZÖLLNER und HANSEN (15) modifizierten intravenösen Fettoleranztests untersucht werden. Mit Hilfe dieses Modells wird es darüberhinaus möglich, Aussagen über das Verschwinden der Chylomikronen aus dem Blut zu machen.

Die Verwendung standardisierter Fettmengen für Belastungsteste, die erstmals von ANGERSVALI (16) angegeben wurde, bietet den Vorteil,

daß vergleich- und reproduzierbare Resultate erhalten werden. Durch intravenöse Applikation anstelle oraler Aufnahme werden zudem Resorptionsfehler ausgeschaltet und die Ergebnisse leichter messbar.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung soll sein, Aufschlüsse über die Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Fettelimination aus dem Blut zu gewinnen.

MATERIAL UND METHODIK

1) Versuchspersonen

Vierzehn stoffwechselgesunde, männliche Personen nahmen an den Experimenten teil. Vier von ihnen führten mit mehrwöchigem Abstand sowohl einen Kontroll- als auch einen Äthanolversuch aus. In Tab. 1 sind die Mittelwerte der wichtigen Daten der Probanden zusammengefaßt. Eine detaillierte Aufstellung findet sich im Anhang.

Anzahl	Alter	Gewicht	Größe
14	22 Jahre (18-30)	73 kg (58-84)	177,5 cm (167-186)

Tab. 1: Wichtige Daten der Versuchspersonen

2) Versuchsaufbau

Der Beginn der Experimente wurde auf den Morgen festgesetzt. Die Versuchspersonen hatten mindestens zwölf Stunden vorher keine Nahrung zu sich genommen. Für den Vorabend wurde striktes Alkoholverbot erteilt. Während des Experiments befanden sich die Probanden auf einer Liege.

Vor der Fettinjektion wurde Blut für die Serum- und Plasmabestimmungen aus einer Unterarmvene entnommen. Anschließend wurde die erste Fettbelastung in der von ZÖLLNER und HANSEN (15) beschriebenen Weise ausgeführt:

1 ml Intralipid[†] pro kg Körpergewicht wurden in etwa einer Minute

[†] Intralipid 10% Vitrum, eine mit Eilezithin emulgierte Sojaölemulsion folgender Zusammensetzung: Sojabohnenöl 100, Eilezithin 12, Glycerin 25, Aqua dest. ad 1000 ml. Der Neutralfettgehalt wurde mit 10 g% bestimmt. Hersteller Deutsche Kabi G.m.b.H., München.

injiziert. Blutproben wurden 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Min. danach gewonnen. Die Zeitmessung begann, nachdem die Hälfte der Emulsion injiziert war. Das Blut wurde in gekühlten, heparinisierten Röhrchen aufgefangen und dann wie unten beschrieben bearbeitet.

Nach Ende eines Versuchs wurden die Proben 10 Min. mit 300 g zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert und noch einmal wie oben mit der Zentrifuge behandelt. Anschließend wurde das Plasma mit Kochsalzlösung im Verhältnis 10 : 1 verdünnt.

Die Bestimmung der Plasmatrübung erfolgte mit einem Eppendorf Photometer bei 691 nm in 10 mm-Küvetten.

Zur Auswertung wurde der 0 Min.-Wert von den übrigen Ablesungen abgezogen und das Ergebnis auf eine logarithmische Skale gegen die Zeit auf linearer Skala aufgetragen. Die resultierende Gerade erlaubte die Bestimmung der Halbwertszeit $t_{1/2}$. Die fraktionierte Eliminationskonstante K_2 errechnete sich dann nach folgender Formel:

$$K_2 = 100 \cdot t_{1/2} : 0,693 (\% \text{Min.})$$

Die zweite Belastung erfolgte nach 180 Min. Zwischenzeitlich wurden - bei 0 Min. beginnend - in 30-minütigen Abständen bis 210 Min. Blutproben für die Lipoidbestimmungen entnommen. Bei einigen Experimenten, auf die später noch hingewiesen werden wird, wurde auch jeweils 5 Min. nach den Fettbelastungen, also zu den Zeitpunkten 5 Min. und 185 Min., Glyzerid-Glyzerin gemessen. Zwischen den Blutentnahmen wurde die Kanüle mit geringen Mengen physiologischer Kochsalzlösung freigehalten.

Einem Teil der Probanden wurde Alkohol sofort nach der ersten Fettbelastung verabreicht (Äthanolkollektiv, Versuche Nr. 8-18. Die Probanden der Versuche Nr. 1-7 erhielten keinen Alkohol: Kontrollkollektiv). Mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter, reiner Äthylalkohol wurde als 10%-ige Infusionslösung intravenös durch eine zweite Kanüle am anderen Arm appliziert. Die Initialdosis betrug 0,6 g

pro kg Körpergewicht. Zur Berechnung des zu infundierenden Volumens wurde das spezifische Gewicht von 0,8 g/ml zugrunde gelegt. Die Dosis sollte in 45 Min. gegeben werden. Die Versuchspersonen klagten jedoch teilweise über brennende Schmerzen im Arm und über Schwindelgefühle, so daß sich zeitliche Schwankungen bis zum Erreichen des geforderten Äthanolspiegels nicht vermeiden ließen. Statt der vorgesehenen 45 Min. bewegte sich bei sieben der elf Versuche die Zeitspanne zwischen 50 und 90 Min. Die durchschnittliche Infusionsdauer des gesamten Äthanolkollektivs war 71 Min.

Um die durch die Initialdosis erreichte Höhe des Blutalkoholspiegels bis zu Versuchsende aufrechtzuerhalten, wurden anschließend 0,13 g Äthanol pro kg Körpergewicht und Stunde verabreicht. Etwa diese Menge wird von WESTERFIELD und SCHULMAN (17) als das vom menschlichen Organismus pro Stunde metabolisierte Alkoholvolumen angegeben. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde laufend kontrolliert und nachreguliert.

Blutproben für die Äthanolmessung wurden ab 30 Min. in 1/2-stündigen Abständen aus der Kanüle entnommen. 0,5 ml davon wurden sofort in 4,0 ml gekühlte Perchlorsäure zur Enteiweißung pipettiert, die Gläser sorgfältig verschlossen und bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlschrank aufbewahrt.

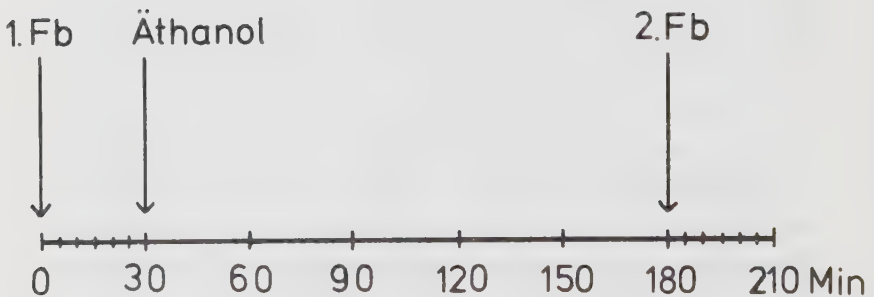


Abb. 1: Übersicht über den Versuchsverlauf

Fb: Erste und zweite Fettbelastung mit Bestimmung der Plasmatrübung in 5-minütigen Abständen für jeweils 30 Min.
Äthanol: Beginn der Verabreichung der Äthanolinitialdosis beim Äthanolkollektiv. Die Kontrollen erhielten keinen Alkohol.

Entnahme von Serumproben zur Bestimmung von Glyzerid-Glyzerin und Cholesterin erfolgten ab 0 Min., zur Messung von Äthanol im Blut ab der 30. Min. in 1/2-stündigen Abständen.

3) Methoden

Lipoidextrakt

Die Herstellung des Lipoidextrakts als Ausgangsmaterial für die quantitativen Fettbestimmungen und die Dünnschichtchromatographie erfolgte nach der von FOLCH (18) genannten und von SPERRY (19) modifizierten Methode. Das Prinzip beruht auf der Extraktion der Lipide aus dem Serum durch Zerstörung der Lipoid-Eiweiß-Bindungen (20).

Zu diesem Zweck wurden zu 8,3 ml Methanol p.a. in einem 25 ml Meßkolben 1 ml Serum getropft und anschließend 9 ml Chloroform p.a. gegeben. Um eine vollständige Extraktion zu gewährleisten, wurde das Gemisch im Wasserbad kurz aufgesiedet. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde der Meßkolben bis zur 25 ml-Marke mit Chloroform p.a. aufgefüllt und der Inhalt gut durchmischt. 20 ml davon wurden in einen Schüttelzylinder abfiltriert, der Rest verworfen. Zur weiteren Reinigung des Rohextrakts wurden 8 ml einer 0,02%-igen Calciumchloridlösung in den Zylinder gegeben und das Gemisch etwa eine Minute lang kräftig durchgeschüttelt. Nach ca. 12 Std. hatte eine Trennung in eine obere Wasser-Methanol-Phase und eine untere lipoidhaltige Chloroform-Phase stattgefunden. Nachdem das Volumen der unteren Phase notiert worden war, wurde die obere Schicht abgesaugt.

Gesamtcholesterin

Diese Bestimmung wurde gemäß der von ZAK (21) vorgeschlagenen Arbeitsweise durchgeführt.

0,5 ml der unteren Phase des Lipoidextrakts wurden im Wasserbad verdampft, die letzten Reste mit Stickstoff ausgeblasen. Da ungelöstes Cholesterin leicht oxydiert, wurde es sofort in 3 ml 100%-igem Eisessig gelöst. Dazu wurden 2 ml Farbreagenz bestehend aus 0,5 ml

10%-iger Eisen-3-chloridlösung und 49,5 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben und durchmischt. Nach 20 Min. wurde die Extinktion des sich aus Cholesterin, Eisessig und Farbreagenz bildenden Farbkomplexes photometrisch bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen. Der Leerwert setzte sich aus 3 ml Eisessig und 2 ml Farbreagenz zusammen. Parallel dazu wurde ein Eichwert hergestgestellt. Dieser enthielt 50 Mikrogramm Cholesterin - gelöst in 3 ml Eisessig - und 2 ml Farbreagenz.

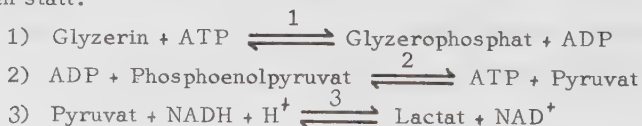
Der Cholesteringehalt der Probe errechnete sich dann nach folgender Formel:

$$\text{Chol. (mg\%)} = \frac{\text{Ext. Pr.} \cdot 50 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 25 \cdot \text{unt. Ph. (ml)}}{\text{Ext. Eichw.} \cdot 1000 \cdot 20} = \frac{\text{Ext. Pr.}}{\text{Ext. Ew.}} \cdot 12,5 \cdot \text{unt. Ph.}$$

Glyzerid-Glyzerin im Serum

Glyzerid-Glyzerin im Serum wurde nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (22, 23) bestimmt.

Das Prinzip beruht auf der alkalischen Verseifung der Glyzeride und dem enzymatischen Nachweis von Glyzerin. Dabei finden folgende Reaktionen statt:



1 = Glyzerokinase

2 = Pyruvatkinase

3 = LDH

Schritt 3) ist die Indikatorreaktion. Mit der Umwandlung von Glyzerin werden äquimolare Mengen NADH umgesetzt. Der Verbrauch von NADH ist mit einer proportionalen Extinktionsabnahme verknüpft.

Ausgangspunkt für die Glyceridbestimmung war der Lipoidextrakt. 2 ml der unteren Phase wurden in ein Reagenzglas übertragen und im Wasserbad bis zur völligen Trockenheit verdampft, anschließend wurde das Glas mit Stickstoff ausgetrocknet. Dann wurden 0,5 ml einer äthanolischen KOH-Lösung einpipettiert und 30 Min. im Wasserbad bei 70 Grad Celsius stehengelassen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und der Zugabe von 1 ml 3,7%-iger Magnesiumsulfatlösung wurde der Glaseinhalt durchmischt und 40 Min. mit 4500 U/Min. zentrifugiert. 0,2 ml des Überstandes, der vollkommen klar sein sollte, wurden zur Glycerid-Glycerinbestimmung eingesetzt. Alle Proben wurden in doppelter Ausführung hergestellt.

Für die Enzymreaktion wurde die Biochemica-Test-Combination "Neutralfett" (Fa. Boehringer, Mannheim) benützt und entsprechend der beiliegenden Arbeitsanweisung vorgegangen.

Die photometrische Messung erfolgte bei der Wellenlänge 366 nm in Halbmikroküvetten. Die ermittelte Extinktion wurde in folgende Formel eingesetzt:

$$\text{Glyzerin(mg\%)} = \frac{\text{Ext.Pr.} \cdot 2454 \cdot \text{unt.Ph. (ml)}}{2.8} = \text{Ext.Pr.} \cdot 153,5 \cdot \text{unt.Ph.}$$

Lipoproteinelektrophorese

Bei der Herstellung der Lipoproteinelektrophoresen der vorliegenden Arbeit wurde in der von ZÖLLNER und Mitarbeitern (24) vorgeschlagenen Weise verfahren.

Mit Veronal-Natriumphosphat vermisches Agarosepulver wurde bis zur völligen Auflösung aller Teilchen in 100 ml Aqua dest. aufgekocht. Anschließend wurden zu 50 ml des etwa 40 Grad Celsius warmen Gels 1 ml einer Mischung aus 15 ml Trispuffer und 30 ml Rinderalbuminlösung zugesetzt. Jeweils 50 ml des flüssigen Gels wurden über 9 mal 12 cm große Glasplatten in waagrecht gelagerten Trennkammern ge-

gossen. Dabei wurde darauf geachtet, daß auch die durch Klebestreifen verschlossenen Verbindungsschlitze der Kammern ausgefüllt waren. Nachdem das Gel nach ca. 30 Min. fest war, wurden mit Hilfe einer Schablone und einer Querstanze vier Vertiefungen (12 mal 2 mm) im Abstand von je 1 cm voneinander 3 cm von der Kopfseite der Platte entfernt ausgehoben. In diese Vertiefungen wurden mit einer vorgewärmten Enzympipette 0,04 ml einer im Wasserbad bei 52 Grad Celsius angesetzten Mischung folgender Zusammensetzung pipettiert: 0,2 ml Serum, 0,3 ml physiologische Kochsalzlösung und 0,5 ml Agarosegel mit Albuminzusatz von demselben Mischungsverhältnis, wie es bei der Plattenherstellung gewählt wurde. Dann wurden die Vertiefungen mit einem Tropfen flüssigen Gels verschlossen. Nach Entfernung der Klebestreifen wurden die Trennkammern auf den wassergekühlten Block der UGI-Apparatur (Fa. Desaga, Heidelberg) gesetzt und die Wanne des Geräts soweit mit 0,05 ml Veronal-Natriumphosphatpuffer gefüllt, daß die Verbindung zwischen Gel und Puffer durch die Schlitze gewährleistet war. Mit einer Spannung von 180 Volt erfolgte die Trennung innerhalb von 90-120 Min. über ca. 7 cm.

Zur anschließenden Fixierung wurden die Platten für 30 Min. mit 25 ml 0,2%-iger Essigsäurelösung überschichtet. Nach dem Abgießen der Fixationslösung trockneten die Platten 2 Std. unter dem Ventilator.

In Anlehnung an NOBLE (25) wurde die Anfärbung der Banden mit Sudanschwarz B vorgenommen. Dazu wurden 400 mg Sudanschwarz in 200 ml 60%-igem Äthanol gelöst und die Mischung eine Stunde lang mit dem Magnetrührer durchmischt. Nachdem sich die ungelösten Partikel über Nacht gesetzt hatten, wurde der Überstand abgegossen und mit 60%-igem Äthanol im Verhältnis 1:2 verdünnt. In diese Lösung wurden die Platten für zwei Stunden getaucht. Anschließend erfolgte die Ent-

färbung der lipoproteinfreien Stellen mit 60%-igem Äthanol. Danach trockneten die Platten.

Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographische Auftrennung der Lipide erfolgte gemäß der von STAHL (26) eingeführten Methode.

30 g Kieselgel G (Fa. E. Merck, Darmstadt) wurden in einem Rundkolben abgewogen und mit 70 ml Aqua bidest. so gelöst, daß keine Verklumpungen eintraten. Mit Hilfe einer Auftragungsvorrichtung wurde das Adsorbens mit einer Schichtdicke von 250 Mikro auf 20 mal 20cm große Glasplatten gebracht. Die beschichteten, angetrockneten Platten wurden dann zwei Stunden im Trockenschrank bei 120 Grad Celsius aktiviert.

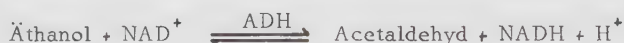
Die aufzutrennenden Lipide wurden aus dem für die quantitative Bestimmung angefertigten Extrakt gewonnen. 1 ml wurde eingedampft, die Reste des Lösungsmittels mit Stickstoff ausgeblasen und der Rückstand in 2 ml Chloroform p.a. gelöst. Von dieser Lösung wurden feine, nebeneinandergesetzte Tropfen punktförmig mit einer Blutzuckerpipette 2 cm vom unteren Plattenrand entfernt aufgetragen. Um einen hinreichenden Abstand von den Seitenrändern zu gewährleisten, befanden sich auf einer Platte höchstens vier Laufbahnen. Außerdem wurde an den seitlichen und oberen Rändern die Kieselgelschicht auf etwa 0,5 cm Breite abgelöst, damit das Fließmittel nur vom unteren Rand her auf die Platten gelangte. Jeweils eine fertige Platte wurde senkrecht in die mit Filterpapier ausgekleidete und bis etwa 5 mm mit Fließmittel (Petroläther:Methyläthylketon:Eisessig = 84:15:1) gefüllte Trennkammer gestellt und der Deckel sorgfältig aufgesetzt, um ein Entweichen der flüchtigeren Bestandteile des Fließmittels zu vermeiden. Nach ca. 20 Min. hatte das Fließmittel den oberen Plattenrand erreicht.

Zum Nachweis der einzelnen Lipoidfraktionen wurde 50%-ige Schwefelsäure benutzt. Nachdem die Platten trocken waren, wurden sie mit kleinsten Mengen des Nachweisreagens besprüht. Das anschließende 10-minütige Erhitzen auf 160 Grad Celsius bewirkte dann das Verkohlen der organischen Substanzen.

Triolein, das neben den Serumlipoiden auf denselben Platten aufgebracht und getrennt wurde, ermöglichte die Identifizierung der Komponenten.

Blutalkohol

Die Ermittlung des Blutalkoholspiegels wurde nach der von BÜCHER und REDETZKI (27) angegebenen Methode durchgeführt. Diese beruht darauf, daß Alkoholdehydrogenase (ADH) in einem geeigneten Puffersystem die Oxydation von Äthanol zu Acetaldehyd katalysiert:



Die Oxydation von Äthanol geht mit der Reduktion äquimolarer Mengen NAD^+ einher. Die reduzierte Form unterscheidet sich von der nicht reduzierten durch ihre starke Lichtabsorption im ultravioletten Bereich. Aus der mittels photometrischer Messung bei 366 nm bestimmten Extinktion läßt sich mit Hilfe einer Eichkurve die an der Umsetzung beteiligte Menge an Äthanol messen. Die Eichkurve wurde aus der Bestimmung wässriger Äthanolstandardlösungen bekannter Konzentrationen gewonnen. Dabei wurden die Extinktionswerte für die verschiedenen Konzentrationen gegen die Promillewerte aufgetragen.

Für die Ermittlung des Blutalkoholspiegels wurde die Biochemica-Test-Combination "Blutalkohol" (Fa. Boehringer, Mannheim) benützt und entsprechend der beiliegenden Arbeitsanweisung vorgegangen.

Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Vergleiche von Kollektiven erfolgten unter Zuhilfenahme von Students t-Test.

ERGEBNISSE

Die Cholesterinkonzentration im Serum wurde bei beiden Gruppen in 30-minütigen Abständen gemessen. Tab. 2 zeigt die Mittelwerte und deren Standardabweichungen zu den verschiedenen Zeitpunkten.⁺

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210
Äthanolgruppe (mg%)	199 [±] 25	198 [±] 28	198 [±] 27	198 [±] 27	198 [±] 28	197 [±] 27	198 [±] 27	200 [±] 21
Kontrollgruppe (mg%)	199 [±] 22	202 [±] 26	204 [±] 27	205 [±] 24	205 [±] 26	208 [±] 25	204 [±] 26	207 [±] 30

Tab. 2: Gesamtcholesterin im Serum der Äthanol- und der Kontrollgruppe

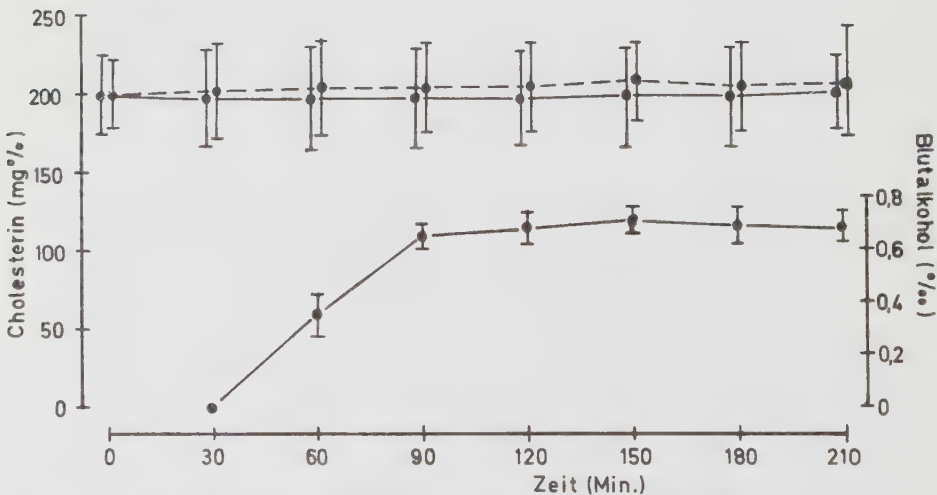


Abb.2: Im oberen Bildteil Cholesterinspiegel der Äthanolgruppe (—) und des Kontrollkollektivs (---). In der unteren Bildhälfte sind die zugehörigen Äthanolkonzentrationen eingezeichnet.

⁺ Hier, wie auch in den anderen Tabellen, sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen aufgeführt. Die einzelnen Meßwerte finden sich im Anhang.

Wie aus Tab. 2 und Abb. 2 zu ersehen ist, war das Gesamtcholesterin im Serum zu Beginn in beiden Gruppen gleich. Während es in der Äthanolgruppe auch im weiteren Verlauf unverändert blieb, stellte sich beim Kontrollkollektiv ein geringerer Anstieg ein, der sein Maximum bei 150 Min. erreichte. Dieser Wert war jedoch gegenüber der Ausgangskonzentration nicht signifikant erhöht ($t=0,402$, $0,7 > p > 0,6$).

Die Messung des Glyzerid-Glyzerins im Serum erfolgte vor der ersten Fettbelastung und dann weiterhin im Abstand von 30 Min.

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210
Äthanolgruppe (mg%)	85 [±] 23	158 [±] 25	121 [±] 29	114 [±] 24	116 [±] 27	120 [±] 25	126 [±] 15	204 [±] 37
Kontrollgruppe (mg%)	110 [±] 27	192 [±] 46	156 [±] 45	138 [±] 47	130 [±] 40	124 [±] 42	117 [±] 38	164 [±] 42

Tab. 3: Glyzerid-Glyzerin im Serum der Äthanol- und der Kontrollgruppe

Tab. 3 und Abb. 3 zeigen, daß sich die Glyzerid-Glyzerinkonzentrationen beider Kollektive zwischen 0 und 60 Min. etwa gleich verhielten. Während jedoch Glyzerid-Glyzerin bei den Kontrollen weiter abnahm und 180 Min. nach Versuchsbeginn den Ausgangswert erreichte, stieg es in der Äthanolgruppe zwischen 90 und 180 Min. signifikant an ($t = 2,321$, $0,025 > p > 0,0125$) und befand sich nach 180 Min. bei allen elf Patienten dieses Kollektivs oberhalb der Werte vor der Fettbelastung. Die Paaranalyse verdeutlichte, daß zwischen den 0- und 180-Min.-Werten der Kontrollgruppen kein signifikanter Unterschied bestand ($t=1,401$, $0,1 > p > 0,05$), daß also hinsichtlich der Glyzerid-Glyzerinwerte im Serum bei dieser Gruppe die Voraussetzungen für die erste und zweite Fettbelastung gleich waren.

In der Äthanolgruppe unterschieden sich die Werte zu Versuchsbeginn von den 180-Min.-Konzentrationen signifikant ($t=8,25$, $p < 0,001$).

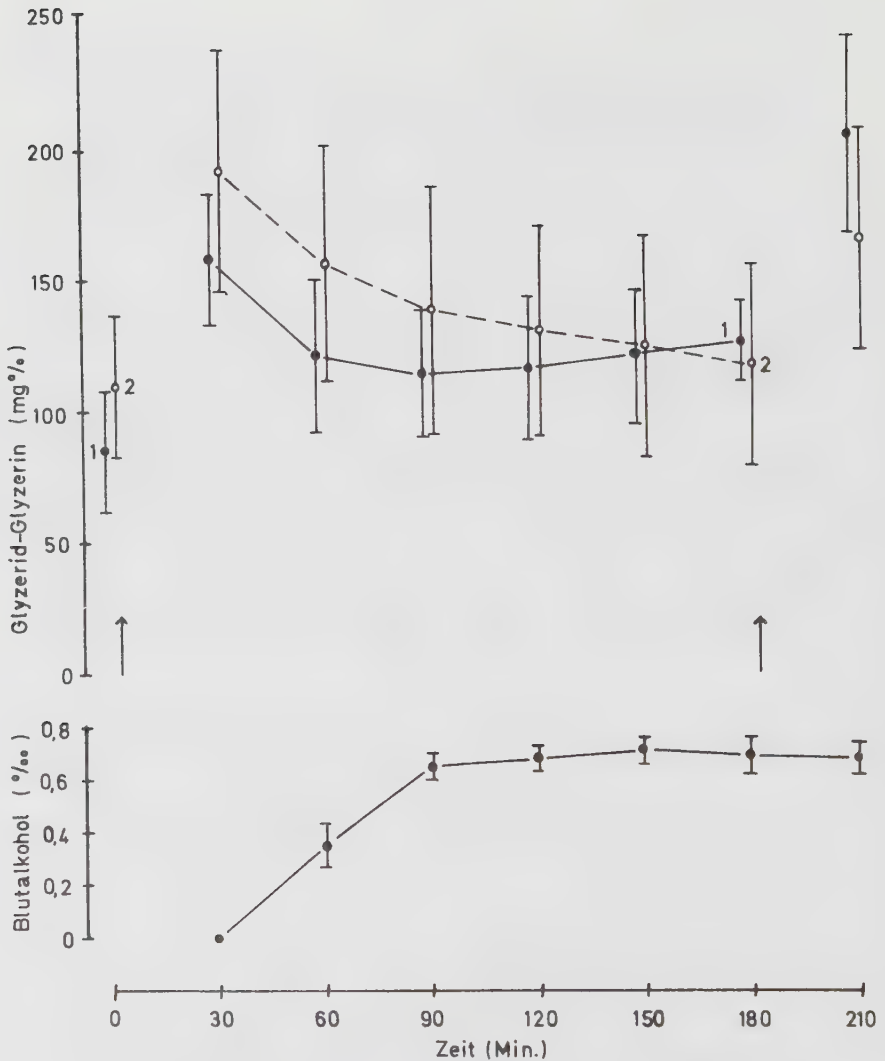


Abb. 3: Glycerid-Glycerinspiegel im Serum der Äthanolgruppe (—) und der Kontrollgruppe (---).

In der unteren Bildhälfte sind die dazugehörigen Äthanolkonzentrationen im Blut eingezeichnet. Die Pfeile weisen auf die beiden Fettbelastungen hin. Die mit "1" bezeichneten Werte unterschieden sich signifikant; die Werte, die mit "2" markiert sind, wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Das Verschwinden der Plasmatriübung nach Injektion der Emulsion folgte bei allen Versuchen einer Funktion 1. Ordnung, so daß nach Übertragung der Meßpunkte auf semilogarithmisches Papier eine Gerade resultierte, die die Bestimmung der Halbwertszeit und der fraktionellen Eliminationskonstanten gestattete (Abb. 4 und 5).

Beim Kontrollkollektiv waren die Mittelwerte der fraktionellen Eliminationskonstanten bzw. der Halbwertszeiten aus den ersten und zweiten Fettbelastungen gleich, die Standardabweichungen differierten nur geringgradig (Tab. 4). Mit der Paarvergleichsanalyse konnte bestätigt werden, daß zwischen den jeweiligen K2-Werten kein signifikanter Unterschied bestand ($t=0,420$, $0,35 > p > 0,3$).

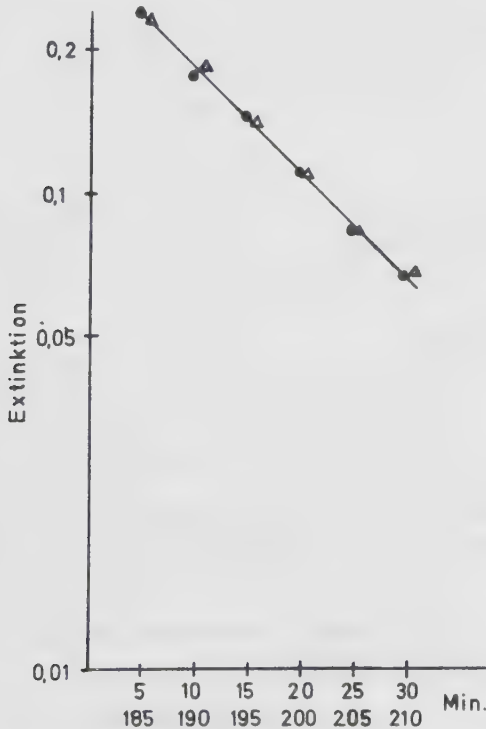


Abb.4: Fettoleranz bei Versuch Nr.4 (Kontrollgruppe): Darstellung der Meßwerte der ersten (●) und der zweiten (▲) Belastung.

	K2 $\pm$ Standardab- weichung (%/Min.)	Halbwertszeit $\pm$ Stan- dardabweichung (Min.)
1. Fettbelastung	5,0 $\pm$ 0,99	13,8 $\pm$ 0,7
2. Fettbelastung	5,0 $\pm$ 0,52	13,8 $\pm$ 1,3

Tab. 4: Fraktionelle Eliminationskonstanten und Halbwertszeiten bei den Kontrollpersonen (n=7).

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe stellten sich im Äthanolkollektiv auffallende Differenzen zwischen erster und zweiter Fettbelastung ein. Unter Äthanoleinfluß zeigten die Fettoleranzkurven der zweiten Belastungen bei allen Patienten dieser Gruppe einen flacheren Verlauf. Als typisches Beispiel sind in Abb. 5 die beiden Kurven aus Versuch Nr. 16 dargestellt. Der Vergleich mit der Kurve von Versuch Nr. 4 in Abb. 4 macht den Unterschied deutlich.

Nach der Verabreichung von Äthanol war die Halbwertszeit um durchschnittlich 3,3 Min. gegenüber der ersten Belastung verlängert und die Mittelwerte der fraktionellen Eliminationskonstanten um 1,1%/Min. kleiner (Tab. 5). Die Paarvergleichsanalyse bestätigte die Signifikanz dieser Unterschiede ($t=9,55$, $p < 0,001$).

	K2 $\pm$ Standardab. weichung (%/Min.)	Halbwertszeit $\pm$ Stan- dardabweichung (Min.)
1. Fettbelastung	5,4 $\pm$ 1,0	12,6 $\pm$ 0,7
2. Fettbelastung	4,3 $\pm$ 0,8	15,9 $\pm$ 0,8

Tab. 5: Fraktionelle Eliminationskonstanten und Halbwertszeiten der Äthanolgruppe (n=11)

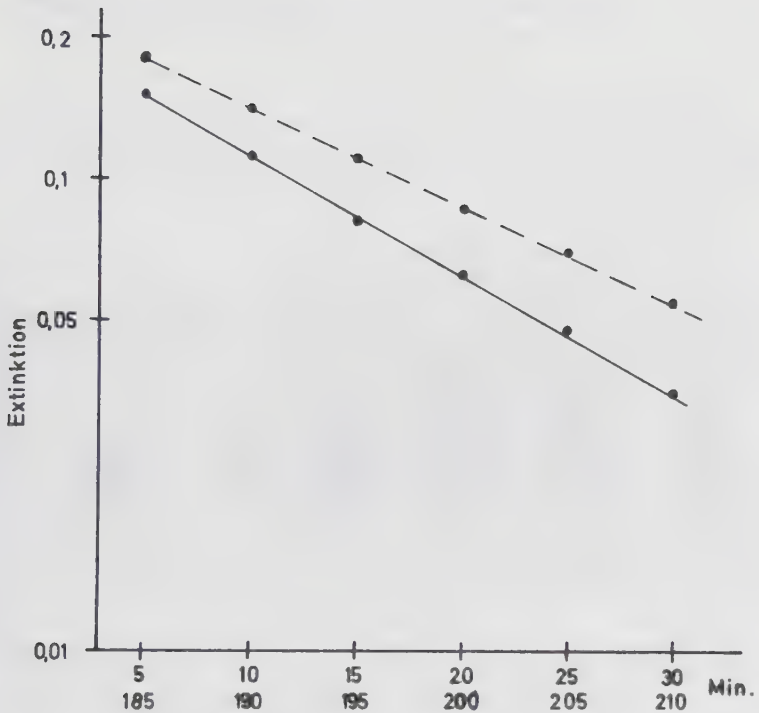


Abb. 5: Fetttoleranzen des Versuchs Nr. 16 (Äthanolgruppe): Die Abb. zeigt den flacheren Verlauf nach Äthanolverabreichung. Nüchtern — und nach Äthanol ----.

Die Serumlipoproteinzusammensetzung während der Experimente wurde mittels Lipoproteinelektrophorese laufend entnommener Serumproben verfolgt. Die Ergebnisse sind am Beispiel von Experiment 7 (Kontrollversuch) und Experiment 17 (Äthanolversuch) in Abb. 6 bzw. 7 demonstriert.

Sowohl im Kontroll- als auch im Äthanolversuch waren vor den Fettbelastungen keine Chylomikronen nachweisbar. 5 und 30 Min. nach Injektion

der Fettemulsion zeigten sich in beiden Fällen deutlich anfärbbare Banden an den Auftragsstellen, die nach 90 Min. nicht mehr nachweisbar waren.

Neben diesen Befunden wiesen auch die Beta- und Prä-Beta-Banden Veränderungen auf, die jedoch aus methodischen Gründen nicht sicher zu verwerten waren.

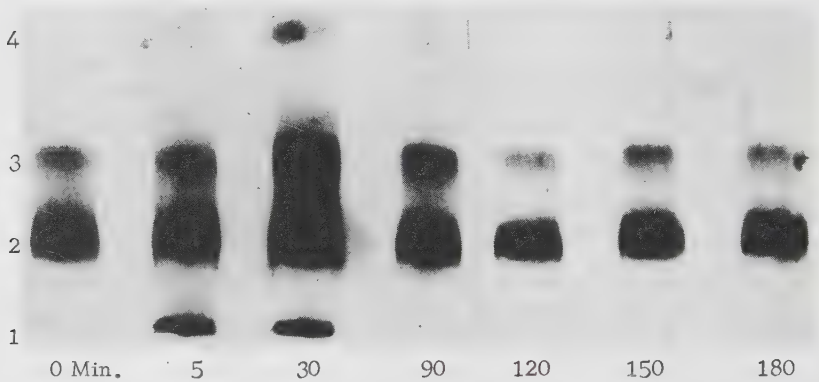


Abb. 6: Elektrophoretische Auftrennung der Serumlipoproteine des Kontrollversuchs Nr. 7: Nach 5 und 30 Min. sehr starke Anfärbung an der Auftragsstelle (=1, 2=Beta-Lipoproteine, 3=Prä-Beta-Lipoproteine, 4=Alpha-Lipoproteine)

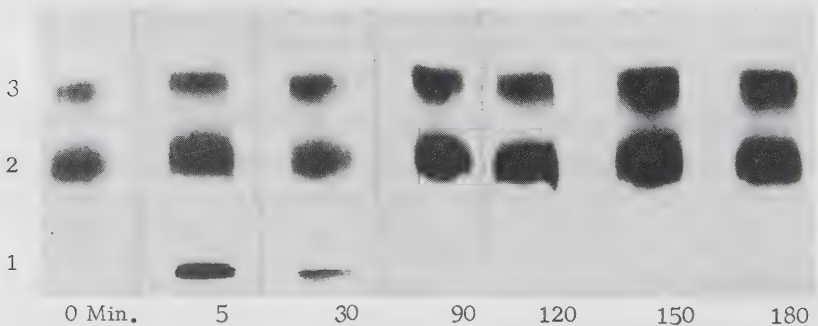


Abb. 7: Serumlipoproteinelektrophorese des Äthanolversuchs Nr. 17: Intensive Anfärbung an der Auftragsstelle (=1) bei 5 Min., schwächere nach 30 Min. (2=Beta-Lipoproteine, 3=Prä-Beta-Lipoproteine).

Die dünnschichtchromatographische Auftrennung der Serumlipoide wurde vorgenommen, um Hinweise auf die Zusammensetzung der Neutralfette und eventuelle Verschiebungen während des Versuchsverlaufs zu erhalten. Insbesondere interessierte, ob die mit der Elimination der Intralipid-Partikel verbundene Hydrolyse der Triglyzeride als qualitative Veränderung des Neutralfettmusters nachgewiesen werden könne.

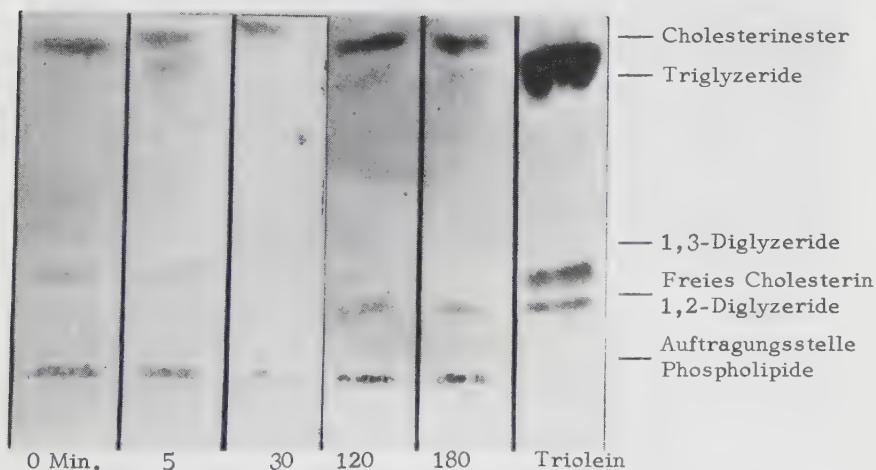


Abb. 8: Dünnschichtchromatographie des Kontrollversuchs (Experiment 7). Links die Serumproben zu den verschiedenen Zeitpunkten, rechts die Referenzsubstanz

Bei der Dünnschichtchromatographie des Kontrollversuchs (Abb. 8) stellten sich zum Zeitpunkt 0 Min. die Phospholipide an der Auftragsstelle und die Cholesterinester am Ende der Laufstrecke dar. Ebenso nach 5, 30, 120 und 180 Min. Die nur schwach angedeuteten Banden direkt unterhalb der Cholesterinester ließen sich nach Vergleich mit der Referenzsubstanz als Triglyzeride identifizieren. Die oberhalb der Auftragsstelle gelegenen Banden wurden von freiem Cholesterin und von 1,2-Diglyzeriden gebildet.

Nach 5 Min. war die Intensität der Triglyzerid-Bande erhöht, nach 30, 120 und 180 Min. waren die Banden nur noch schwach erkennbar. Cholesterin und 1,2-Diglyzeride zeigten keine Veränderungen.

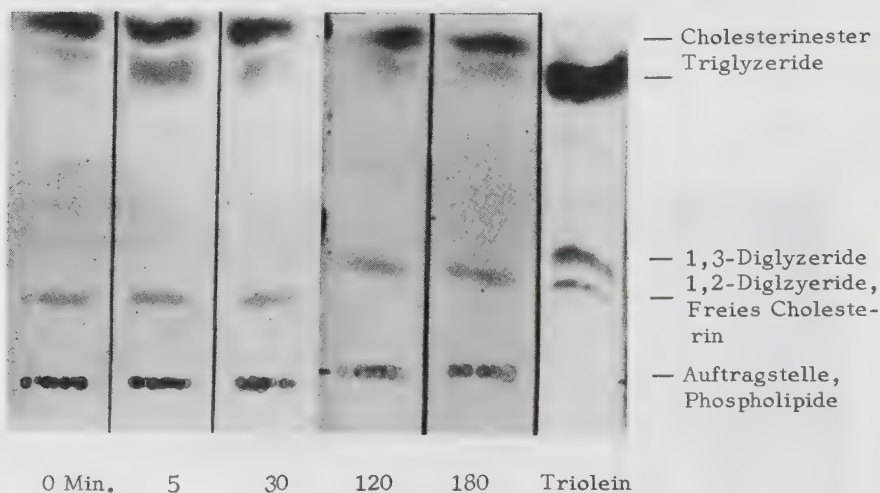


Abb. 9: Dünnschichtchromatographie des Äthanolversuchs (Experiment 10)
Serumproben 0-180 Min. und Referenzsubstanz

Der Äthanolversuch (Abb. 9) bot zum Zeitpunkt 0 Min. das gleiche Bild wie die Kontrolle vor Versuchsbeginn (Abb. 8). 5 Min. nach der Fettbelastung zeigte sich eine Verstärkung der Triglyzeride, die auch nach 30 Min. noch angedeutet war, im weiteren Verlauf jedoch wieder verschwand. Freies Cholesterin und 1,2-Diglyzeride nahmen nach 120 und 180 Min. an Intensität etwas zu.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die qualitative Auswertung der Chromatogramme keine exakte Aussage über die Hydrolyse der exogenen Triglyzeride zuließ. In beiden Versuchen stellten sich wohl mit der Fettbelastung parallel gehende Veränderungen der Triglyzeride

dar, ein gleichzeitig verstärktes Auftreten partieller Glyzeride konnte jedoch nicht sicher beobachtet werden.

Um die Aussagekraft der photometrischen Bestimmung der Plasma-trübung zu untersuchen, wurde bei je vier Experimenten der Kontroll- und der Äthanolgruppe ein Vergleich zwischen der Abnahme von Glyzerid-Glyzerin zwischen 5 und 30 Min. und der Lipämieklärung in dieser Zeit vorgenommen. Zu diesem Zweck wurden Plasmaproben von Versuchspersonen genau definierte Mengen Intralipid in vitro zugesetzt und die Extinktionen gemessen. Mit Hilfe der so gewonnenen Eichkurve (Abb. 10) konnte bestimmten Extinktionswerten die entsprechende Menge an Neutral-

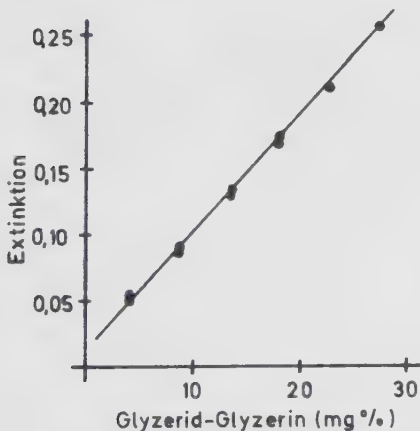


Abb. 10: Intralipid-Eichkurve

fett im Serum zugeordnet werden.

Der Verlauf der beiden Kurven ist in Abb. 11 für die vier Kontrollen demonstriert: Glyzerid-Glyzerin war 5 Min. nach der Fettbelastung im Mittel um 75 mg% höher als die Menge an Neutralfett, die mit der Eichkurve von Extinktionseinheiten in mg% Glyzerid-Glyzerin umgerechnet wurde. Diese

Differenz entsprach in etwa der durchschnittlichen Glyzerid-Glyzerinkonzentration zum Zeitpunkt 0 Min. Nach 30 Min. war der Glyzerid-Glyzerinspiegel um 46% abgesunken, die mit Hilfe der Eichkurve ermittelten Neutralfette hatten bis dahin jedoch um 76% abgenommen. Mit der Paarvergleichsanalyse konnte die Signifikanz des Unterschieds in den Abnahmegeschwindigkeiten bestätigt werden ($t=5,429$, $p < 0,001$).

Bei den vier Versuchspersonen der Äthanolgruppe fiel der Vergleich zwischen Glyzerid-Glyzerinabnahme und Lipämieklärung in gleicher Weise aus.

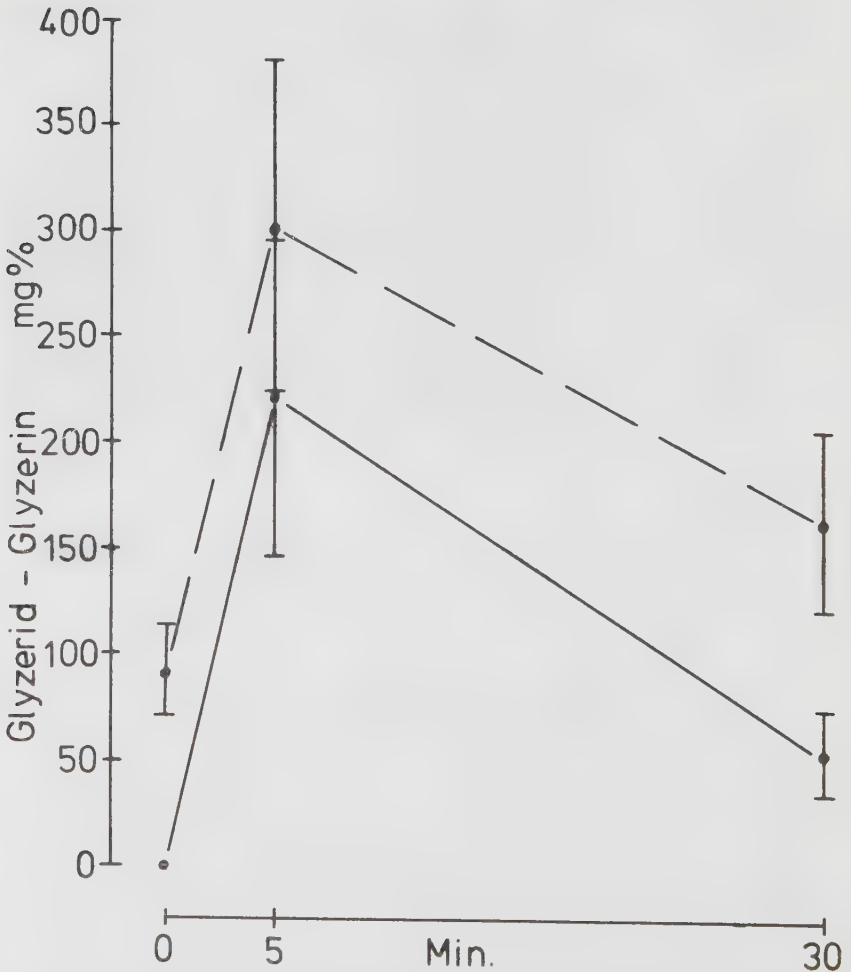


Abb.11: Vergleich zwischen den Konzentrationsabnahmen von enzymatisch bestimmten Glyzerid-Glyzerin (----) und von Neutralfetten, deren Konzentration mit Hilfe der Intralipid-Eichkurve aus den Extinktionswerten der Trübungsmessung errechnet wurde (—), $n=4$.

In den folgenden Abb. 12 und 13 wurde ein Vergleich zwischen den Serumtriglyzeridkonzentrationen und den fraktionellen Eliminationskonstanten vorgenommen.

Bei den Kontrollen zeigten sich sowohl zwischen den Ausgangskonzentrationen von Glyzerid-Glyzerin vor den Fettbelastungen (0 und 180 Min.) als auch den fraktionellen Eliminationskonstanten (K_2) der ersten und zweiten Fettbelastung keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3 und 4). Diese Tatsache wird durch die direkte Gegenüberstellung in Abb. 12 verdeutlicht.

In der Äthanolgruppe waren die Glyzerid-Glyzerinausgangskonzentrationen bei 180 Min. signifikant höher als zu Versuchsbeginn (Tab. 3) und die fraktionellen Eliminationskonstanten der zweiten Fettbelastung nach Äthanolverabreichung wiesen signifikant niedrigere Werte auf (Tab. 5). Dieser Einfluß von Äthanol auf Glyzerid-Glyzerin im Serum und Eliminationsgeschwindigkeit der Fettemulsion ist in Abb. 13 dargestellt.

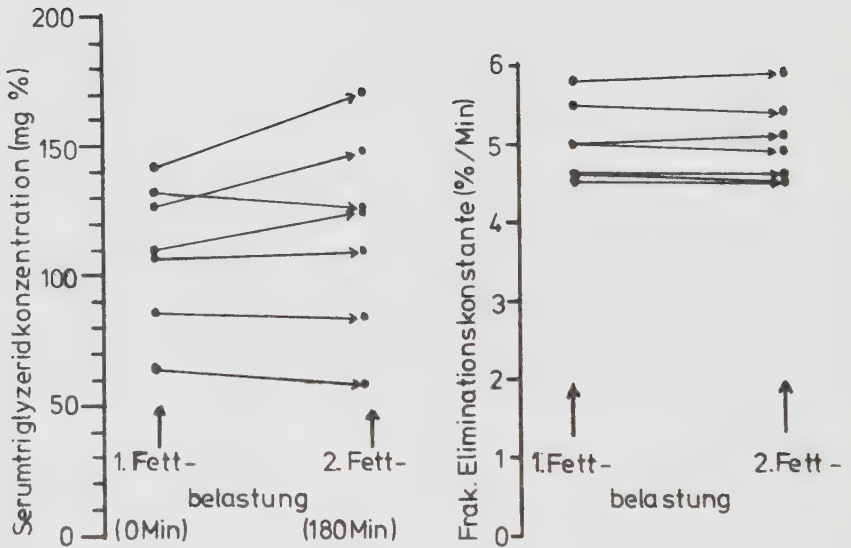


Abb. 12: Zweimalige Fettbelastung im Abstand von 180 Min. (Kontrollkollektiv). Weder die Triglyceridausgangskonzentrationen noch die frak. Eliminationskonstanten unterschieden sich signifikant.

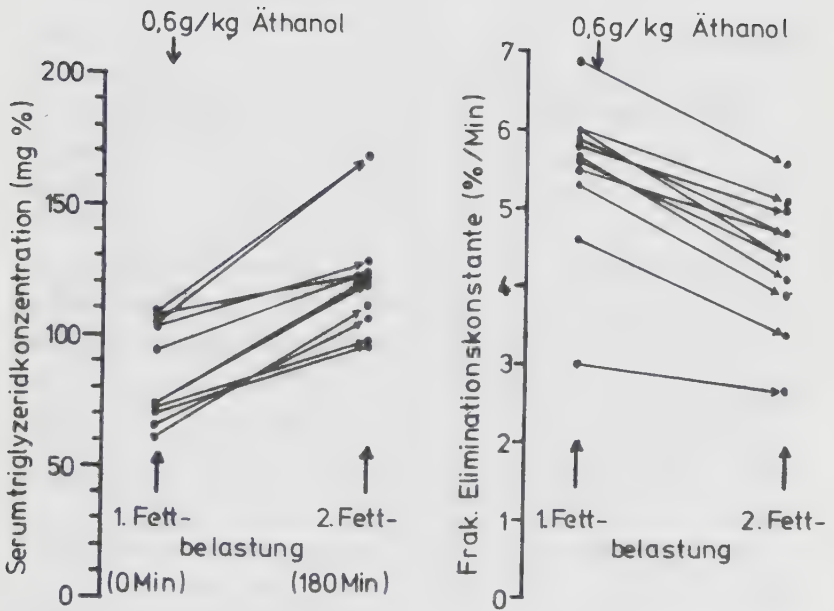


Abb. 13: Zweimalige Fettbelastung im Abstand von 180 Min. (Äthanolgruppe). Vor der zweiten Belastung lagen die Triglyzeridspiegel signifikant höher ($n=11$, $p=0,001$), gleichzeitig wurde die Emulsion signifikant langsamer eliminiert ($p=0,001$).

DISKUSSION

Die Konzentration an Gesamtcholesterin im Serum wurde weder durch Äthanol noch durch Intralipid beeinflusst (Abb. 2 und Tab. 2). Zur Analyse dieses Befundes erscheint eine getrennte Betrachtung der Einwirkungen von Intralipid und Alkohol auf den Cholesterinspiegel zweckmäßig.

Intralipid ist nicht cholesterinhaltig, so daß seine Applikation keine Erhöhung des Cholesterinspiegels durch Zufuhr von exogenem Cholesterin nach sich ziehen kann. Ein Anstieg des Gesamtcholesterins im Serum wäre nur durch eine Steigerung der Syntheserate denkbar. Diese Möglichkeit wird von einigen Autoren bestätigt: KINGSBURY und MORGAN (28) z.B. erzielten bei Patienten durch einmalige, orale Belastung mit cholesterinfreiem Fett nach mehreren Stunden einen Cholesterinanstieg im Serum. Die applizierte Menge war jedoch etwa 100 Mal größer als die der vorliegenden Arbeit. HAKANSSON (29) berichtet von einem Cholesterinanstieg nach einwöchiger, chronischer Verabreichung von täglich 9g Fett pro kg Körpergewicht i.v. in Form von Intralipid 20%.

Diese Beispiele zeigen, daß durch die Gabe größerer Mengen cholesterinfreien Fetts eine Zunahme der Cholesterinkonzentration im Serum zu erreichen ist. Geringe Mengen beeinflussen - wie die eigenen Untersuchungen vor Augen führen - die Konzentration an Gesamtcholesterin im Serum innerhalb von 3,5 Std. jedoch nicht.

Über die Einwirkungen von Äthanol auf den Serumcholesterinspiegel gibt es widersprüchliche Angaben. So konnten LIEBER und Mitarbeiter (6, 11) nach einwöchiger, sowohl oraler als auch intravenöser Gabe von 0,3 g pro kg bei Versuchspersonen keine Zunahme des Gesamtcholesterins im Serum beobachten. VERDY und GATTEREAU (10) sowie GRANDE et al. (30) erzielten ähnliche Resultate, während

BARBORIAK und MEADE (4) nach oraler Applikation von 120 ml 50%-igem Alkohol eine geringe Erhöhung feststellten. Weiterhin konnte der Einbau des aus dem Alkohol stammenden Acetyl-CoA in das Serumcholesterin beim Menschen nachgewiesen werden (31).

Diese Befunde weisen auf die Abhängigkeit der Cholesterinkonzentrationszunahme im Serum von der zugeführten Äthanoldosis.

Somit zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß die Konzentration von 0,6g Äthanol pro kg Körpergewicht, die über etwa zwei Stunden aufrechterhalten wurde, nicht ausreichte, während der beobachtenden Zeitspanne eine Zunahme des Gesamtcholesterins im Serum zu bewirken.

Glyzerid-Glyzerin im Serum der Kontrollpersonen fiel nach dem Anstieg als Folge der Neutralfettinjektion stetig ab und erreichte vor der zweiten Fettbelastung zum Zeitpunkt 180 Min. den Ausgangswert (Abb. 3). Mit Hilfe der Paaranalyse konnte gezeigt werden, daß sich 0- und 180-Min.-Werte nicht signifikant voneinander unterschieden.

Bei den Versuchspersonen des Äthanolkollektivs, denen ab der 30. Min. Alkohol verabreicht wurde, stellte sich demgegenüber eine Zunahme von Glyzerid-Glyzerin im Serum ab der 90. Min. ein, die bis zur zweiten Fettbelastung andauerte (Abb. 3). Die Differenz zwischen 0- und 180-Min.-Wert war bei diesem Kollektiv signifikant.

Man darf annehmen, daß die Zunahme des Glyzerid-Glyzerins bei der Äthanolgruppe auf der Wirkung von Äthanol beruhte. Damit bestätigen sich die Ergebnisse anderer Autoren, die sowohl bei Tieren (12, 32) als auch bei Patienten (6-10, 13, 33) nach Verabreichung einer hinreichend großen Menge Alkohol innerhalb 30-180 Min. einen Anstieg der Glyzeride im Serum beobachteten.

In den Versuchen dieser Arbeit wurde lediglich die Abnahme der Glyzeride im Serum der Kontrollpersonen und der im Gegensatz dazu ste-

hende Wiederanstieg in der Äthanolgruppe gemessen, doch kann aus den Lipoproteinelektrophoresen indirekt auf die an dem Phänomen beteiligte Fettfraktion geschlossen werden. Abb. 7 zeigte für den Äthanolversuch Nr. 17 deutlich die Intensitätsabnahme der Chylomikronenbande zwischen 5 und 30 Min. Das Verschwinden der Fettpartikel nach 90 Min. wurde von einem Rückgang des Glyzerid-Glyzerins begleitet (Abb. 3), während die erneute Konzentrationszunahme der Glyzeride nicht mit einem Wiederauftreten der Chylomikronenbande einherging (Abb. 7). Dies kann als Hinweis darauf betrachtet werden, daß die Zunahme der Neutralfette im Bereich der Prä-Beta-Fraktion, evtl. auch der Beta-Fraktion, eingetreten sein muß. Die qualitative Auswertung der Elektrophoresen in dieser Hinsicht war aus methodischen Gründen unergiebig. BARAONA et al. (12, 34) berichten von einer Steigerung der Einbaurrate von Triglyzeriden in VLDL bei Ratten nach 60 Min. WILSON und Mitarbeiter (13) beobachteten eine Zunahme der Prä-Beta-Lipoproteinfraction beim Menschen innerhalb 4 Std. nach oraler Verabreichung.

Über das Zustandekommen der alkoholischen Triglyzeridzunahme gibt es verschiedene Vorstellungen. Denkbar wäre sowohl eine durch Alkohol induzierte Synthesesteigerung von Glyzeriden als auch eine Verminderung der Elimination.

In der Literatur sind die Angaben darüber widersprüchlich: LIEBER und Mitarbeiter (11) sowie BARBORIAK und MEADE (4) sehen die Ursache in der reduzierten Entfernung der endogenen Triglyzeride aus dem Blut, während andere Autoren (8, 10, 12, 13) die Glyzeridzunahme durch vermehrte Synthese und (oder) Freisetzung endogener Glyzeride erklären. In-vitro-Untersuchungen und Versuche an Ratten scheinen eine durch Alkohol induzierbare Synthesesteigerung von Fettsäuren in der Leber nachzuweisen (34-48). REBOUCAS und ISSELBACHER (39) konnten eine Verminderung der Oxydation der von der Peripherie in die Leber gelangenden freien Fettsäuren messen, die

zudem nach Ansicht von NESTEL (8) und BRODIE (40) unter Alkoholeinwirkung hauptsächlich in Triglyzeride eingebaut werden.

Aus Abb. 3 ist ersichtlich, daß bei 90 Min. - zum Zeitpunkt des Wiederanstiegs von Glyzerid-Glyzerin in der Äthanolgruppe - bei beiden Kollektiven noch Glyzeride als Folge der ersten Fettbelastung im Serum nachweisbar waren. Es wäre daher denkbar, daß an der Zunahme von Glyzerid-Glyzerin nicht nur endogene Glyzeride Anteil hatten, sondern daß auch Triglyzeride aus der Fettemulsion unter Alkoholeinfluß vermehrt in Prä-Beta-Lipoproteine eingebaut wurden.

Es können also aufgrund der eigenen Ergebnisse und der verfügbaren Literatur eine vermehrte Neubildung sowie eine verringerte Elimination endogener Glyzeride im Bereich der Prä-Beta-Fraktion nach Äthanolverabreichung in Betracht gezogen werden. Weiterhin ist nicht auszuschließen, ob bei den vorliegenden Experimenten nicht auch Emulsionsneutralfette an dem Glyzeridanstieg beteiligt waren.

Die Lipämieklärung der ersten Fettbelastung, als deren Ausdruck die Extinktionsverminderung zwischen 5 und 30 Min. betrachtet wurde, folgte bei allen Versuchspersonen einer Funktion erster Ordnung (Abb. 4 und 5).

Die Frage, ob die Abnahme der Plasmatrübung das Verschwinden der Emulsionsfettpartikel anzeigte, kann mit Hilfe der Lipoproteinelektrophoresen beantwortet werden (Abb. 6 und 7). 5 Min. nach der Injektion zeigte sich an den Stellen der Chylomikronenbande eine intensive Anfärbung durch die Emulsionspartikel, deren Stärke nach 30 Min. in beiden Darstellungen in unterschiedlichem Maß abgenommen hatte. Nach 90 Min. waren die Chylomikronenbande ebenso wie die Plasmatrübung nicht mehr nachweisbar. Dieser Befund kann als Argument dafür dienen, daß mit der Messung der Extinktionsabnahme im Plasma tatsächlich das Verschwinden der Emulsionsfettpartikel erfaßt wurde.

Die photometrische Bestimmung der Plasmatrübung stellte somit eine qualitative Kontrolle der Elimination der Neutralfetteilchen dar.

Es erhebt sich daher die weitere Frage, inwieweit das Verschwinden der Plasmatrübung mit der Konzentrationsabnahme der Emulsionsneutralfette einherging.

Ein Hinweis kann von den Dünnschichtchromatographien erhalten werden. In den beiden Darstellungen in Abb. 8 und 9 waren 5 Min. nach der Fettinjektion Triglyzeride zu erkennen, deren Intensität nach 30 Min. abgenommen hatte. Dies deutet an, daß in dem beobachteten Zeitraum Triglyzeride aus dem Serum verschwanden.

Eine quantitative Analyse kann nur durch den direkten Vergleich zwischen Lipämieklärung und Abnahme von Glyzerid-Glyzerin erfolgen. Diese unmittelbare Gegenüberstellung ist für vier Experimente der Kontrollgruppe in Abb. 11 dargestellt. Dabei zeigten sich signifikant unterschiedliche Geschwindigkeiten in den Konzentrationsabnahmen von Glyzerid-Glyzerin im Serum und von mit Hilfe der Eichkurve (Abb. 10) auf Glyzerid-Glyzerin umgerechneten Extinktionswerten der Trübungsmessung. Während die Konzentration von Glyzerid-Glyzerin zwischen 5 und 30 Min. um 46% abnahm, verringerte sich die aus der Extinktion der Trübungsmessung ermittelte Konzentration der Glyzeride um 76%.

Die enzymatische Bestimmung von Glyzerid-Glyzerin im Serum nach der Fettinjektion erfaßte das gesamte veresterte Glyzerin, d.h. Triglyzeride und partielle Glyzeride sowohl endogenen als auch exogenen Ursprungs. Da vor den Fettbelastungen keine der Plasmaproben Trübung aufwies, waren dagegen die mit der Eichkurve von der Extinktion der Trübungsmessung in Glyzerid-Glyzerin umgerechneten Werte nur ein Maß für die Menge an veresterten Glyzeriden, die in den das Plasma trübenden, exogenen Partikeln enthalten war.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache könnten der unterschiedliche Verlauf der beiden Kurven in Abb. 11 zwei Erklärungen finden. Zum einen könnte die verzögerte Abnahme der gesamten Glyzeride auf einer gleichzeitigen Invasion endogener Glyzeride in den Kreislauf beruhen. Aus Abb. 11 geht jedoch hervor, daß zumindest zwischen 0 und 5 Min. keine nennenswerte Zunahme von Glyzeriden endogenen Ursprungs im Serum eintrat. Die Differenzen zwischen den 0-Min.-Mittelwerten und die zwischen den 5-Min.-Mittelwerten unterschieden sich nur unwesentlich.

Wahrscheinlicher ist, daß die Emulsionspartikel während ihrer Elimination so verändert wurden, daß sie nicht mehr von der bei 691 nm vorgenommenen Extinktionsbestimmung erfaßt wurden. In diesem Fall hätten die exogenen Neutralfette zwar noch bei der Messung des gesamten Glyzerid-Glyzerins Berücksichtigung gefunden, aber nicht mehr zur Plasmatrübung beigetragen.

BORGSTRÖM (41) konnte nachweisen, daß bei Trübungsmessungen bei 650 nm und in benachbarten Bereichen meßbare Extinktionen nur durch Triglyzeridpartikel verursacht werden, während Di- und Monoglyzeride die Extinktion bei dieser Wellenlänge nicht beeinflussen.

Auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit übertragen würde dies bedeuten, daß die Veränderung der Emulsionspartikel durch Hydrolyse derselben hervorgerufen wurde. Die Fettoleranzkurven zeigten somit nicht die Elimination der Fettemulsion im Sinne eines vollständigen Abbaus der Triglyzeride an, sondern die Abspaltung einer Fettsäure. Die Elimination der dabei entstandenen partiellen Glyzeride ginge langsamer vonstatten und hätte somit die in Abb. 11 gezeigte Abweichung zur Folge.

Die bei der Hydrolyse der exogenen Triglyzeride entstandenen Di- und Monoglyzeride konnten in den Dünnschichtchromatographien nicht sicher nachgewiesen werden (Abb. 8 und 9). Es hätte dafür einer ge-

naueren Methode bedurft.

Es gibt einige Mitteilungen, die zumindest für Ratten eine initiale Hydrolyse exogener Fettpartikel vermuten lassen. FREDRICKSON, McCOLLESTER und ONO (42) sowie OLIVECRONA und BELFRAGE (43) gewannen in vivo Ergebnisse, die eine hydrolytische Spaltung der exogenen Triglyzeride vor dem Eintritt in das Fettgewebe anzeigen. Ähnliche Resultate erbrachten die Untersuchungen von RODBELL und SCOW (44) an mit Chylomikronen perfundierten Fettgewebsstücken. Weiterhin deuten andere Experimente (45-49) darauf hin, daß bei Ratten auch an der Oberfläche der Leber die Elimination von Glyzeriden einleitende oder begleitende hydrolytische Spaltungen stattfinden.

Wenn auch einige Unterschiede zwischen Fettemulsionspartikel und Chylomikronen bestehen (50, 51), so kann doch angenommen werden, daß in der vorliegenden Arbeit die Triglyzeride der Fettemulsion noch im Kreislauf hydrolysiert wurden.

Unter dem Einfluß von Alkohol konnte bei allen Personen des Äthanolkollektivs eine verminderte Lipämiekklärung beobachtet werden (Abb. 5). Die fraktionellen Eliminationskonstanten waren signifikant kleiner (Tab. 5). Ebenso wie bei den nüchternen Versuchspersonen zeigten sich auch in Gegenwart von Äthanol nach den Fettbelastungen signifikant unterschiedliche Geschwindigkeiten in den Konzentrationsabnahmen der gesamten Glyzeride und der in Glyzerid-Glyzerin umgerechneten Extinktionswerte der Trübungsmessung, so daß hinsichtlich der Aussagekraft der Fettoleranzkurven dieselben Überlegungen gelten können, wie sie für die Fettbelastung an Nüchternen angestellt wurden.

Man darf annehmen, daß die zwischen 185 und 210 Min. gemessene Plasmatrübung nur durch exogene Triglyzeride hervorgerufen wurde.

Zwar nahm die Konzentration an Glyzerid-Glyzerin im Serum zwischen 90 und 180 Min. zu (Abb. 3), doch wurde der Anstieg - wie bereits diskutiert - nicht durch Chylomikronen, sondern wahrscheinlich durch Triglyzeride der VLDL verursacht. Für eine durch Neutralfette der VLDL hervorgerufenen Lipämie hätte aber die Konzentration von Glyzerid-Glyzerin vor den Fettbelastungen nach ALBRINK et al. (52) mindestens 360 mg% betragen müssen. Dieser Wert wurde bei keinem der Fälle erreicht, zudem war keines der 180-Min.-Serum lipämisch.

In der verzögerten Lipämieklärung muß also eine direkte oder indirekte Wirkung von Äthanol auf die Hydrolyse der Emulsionstriglyzeride gesehen werden.

In den Abb. 12 und 13 wurden für beide Kollektive getrennt die Glyzerid-Glyzerinwerte vor den Fettbelastungen den fraktionellen Eliminationskonstanten gegenübergestellt. Beim Kontrollkollektiv unterschieden sich die Ausgangskonzentrationen von Glyzerid-Glyzerin ebenso wenig wie die fraktionellen Eliminationskonstanten, während bei der Äthanolgruppe die Eliminationsgeschwindigkeiten mit zunehmenden Glyzerid-Glyzerinspiegeln abnahmen. Dies könnte bedeuten, daß die Hydrolyse der exogenen Triglyzeride mit der Konzentration an VLDL korrelierte.

Auch einige andere Autoren gelangten in ihren Untersuchungen zu ähnlichen Resultaten. So konnten BOBERG et al. (14) und ANGERVALL (16) mit der Zunahme der endogenen Glyzeride vor den Fettbelastungen eine Verzögerung in der Entfernung exogener Fette aus dem Kreislauf feststellen. RODBELL und Mitarbeiter (53) sowie NESTEL (54, 55) nehmen an, daß zwischen Halbwertszeit und Konzentration von VLDL eine direkte Proportionalität besteht.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich hinsichtlich der Wirkung von Äthanol auf die Elimination der Neutralfettemulsion folgende Schlüsse ziehen: Zum einen könnte die aufgezeigte Korrelation Ausdruck der Ab-

hängigkeit der VLDL und der Emulsionsneutralfette von den gleichen Eliminationsmechanismen sein. Obwohl es zwischen dem Stoffwechsel der endogenen und der exogenen Glyzeride im Blut einige Unterschiede gibt, etwa das Zirkulieren in unterschiedlichen Lipoproteinfraktionen (56) oder verschiedene Umsatzgeschwindigkeiten (57), wäre doch denkbar, daß exogene und endogene Glyzeride zumindest teilweise auf dieselbe Art aus dem Kreislauf entfernt werden. Eine Gemeinsamkeit könnte darin bestehen, daß Glyzeride unterschiedlicher Provenienz auf die Gegenwart des Klärfaktors bzw. der Lipoproteinlipasen angewiesen sind (56).

Wie aus der Literatur bekannt ist, kommt bei der Entfernung von Glyzeriden aus dem Kreislauf den Lipoproteinlipasen eine wichtige Rolle zu (58, 59). Theoretisch könnte eine Hemmung dieser Enzyme durch Alkohol eine Verminderung der Eliminationsgeschwindigkeit nach sich ziehen. Diese Möglichkeit wäre insofern interessant, als sie eine Parallele zur Pathogenese der Hyperlipoproteinämien vom Typ I darstellte (60, 61). Sie muß jedoch als nicht wahrscheinlich betrachtet werden, da eine Herabsetzung der Aktivität der Lipoproteinlipasen durch Alkohol bis heute sowohl in vivo als auch in vitro nicht sicher beobachtet werden konnte (10, 12, 13, 62).

Als weitere Schlußfolgerung wäre vorstellbar, daß die eigenen (Abb. 12 und 13) und die zitierten Ergebnisse (14, 16, 53-55) eine Abhängigkeit der Hydrolyse der Emulsionstriglyzeride von der Konzentration der VLDL im Serum anzeigen. In diesem Fall hätte die Wirkung von Äthanol nicht auf einer direkten, sondern über den Umweg der Konzentrationszunahme von Glyzerid-Glyzerin (Abb. 3) auf einer indirekten Verzögerung der Lipämieklärung beruht.

Der Wirkungsmechanismus der Eliminationshemmung ist noch weitgehend rätselhaft. Neuere Untersuchungen zeigten, daß die Lipasen eine Enzymgruppe darstellen, in der sich für die betreffenden partiellen

Glyzeride spezifische Hydrolasen vereinigen (63). Weiterhin weiß man seit jüngerer Zeit, daß die Lipoproteinlipasen für ihre enzymatische Tätigkeit Apolipoproteine benötigen, die in Lipoproteinfraktionen, insbesondere Prä-Beta-Lipoproteinen bzw. triglyzeridreichen VLDL, enthalten sind (64). Dabei konnte festgestellt werden, daß VLDL bei niedrigen Konzentrationen die Aktivität der Triglyzeridlipase stimulierten, bei höheren Spiegeln jedoch eine aktivitätshemmende Wirkung ausübten (65, 66).

Es muß dahingestellt bleiben, inwieweit die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit diesen jüngsten Erkenntnissen in Zusammenhang gebracht werden können, zumal diese nur als Hypothesen zu betrachten sind und erst weiterer Bestätigung bedürfen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Verabreichung von Äthanol eine Verminderung der Hydrolyse der Emulsionsneutralfette im Kreislauf und eine Zunahme der Ausgangskonzentrationen von Glyzerid-Glyzerin nach sich zog. Über die Art des Zusammenhangs zwischen diesen beiden äthanolinduzierten Phänomenen können noch keine endgültigen Aussagen gemacht werden.

Für die nach einer fettreichen Mahlzeit bei gleichzeitigem Genuß von Alkohol verstärkt und verlängert auftretende Chylomikronämie könnten ähnliche Entstehungsmechanismen in Betracht kommen. Wie bereits in der Einleitung angedeutet, scheinen die Neutralfette der Chylomikronen in ihrem Stoffwechsel den Triglyzeriden der Fettemulsion zu gleichen (2, 3, 56, 67, 68). Unter dieser Voraussetzung könnte man zu der eingangs aufgezeigten Problematik der Äthanolwirkung bei einer fettreichen Mahlzeit wie folgt Stellung nehmen: Wahrscheinlich kommt es zu einer Verzögerung der Elimination der Chylomikronenneutralfette. Eine gleichzeitig erfolgende Synthesesteigerung von Chylomikronen läßt sich durch den verwendeten Versuchsaufbau natürlich nicht sicher ausschließen.

Für die parenterale Ernährung ergeben sich aus den Resultaten dieser Untersuchung keine Konsequenzen. Bei einer Äthanolkonzentration von 0,7 ‰ im Blut verlängerte sich die Halbwertszeit der Fettelelimination um durchschnittlich 26% von 12,6 auf 15,9 Min. (Tab. 4 und 5). D.h., nach der Verabreichung von 500 ml Intralipid wäre nahezu die gesamte Menge in ca. 100 Min. aus dem Blut verschwunden, während sich selbst in Gegenwart von 0,6 g Äthanol/kg die Zeitspanne nur auf etwa 126 Min. verlängern würde. Da aber normalerweise in der Klinik wesentlich geringere Äthanolkonzentrationen erreicht werden, sind nennenswerte Anhäufungen der Fetteulsion im Kreislauf nicht zu befürchten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung von Äthanol auf die Elimination einer Neutralfettemulsion aus dem Blut. Hierzu wurde in sieben Kontrollversuchen in Abständen von 2 1/2 Std. zwei Mal die Emulsion injiziert und bei elf Probanden zusätzlich nach der ersten Fettbelastung 0,6 g Äthanol pro kg Körpergewicht in Form einer 10%-igen Lösung i.v. zugegeben (Äthanolgruppe). Die Elimination wurde nach der Methode von Zöllner und Hansen photometrisch verfolgt. Zudem wurde das Verschwinden durch Lipoproteinelektrophorese, dünn-schicht-chromatographische Auftrennung der Serum-neutralfette und Bestimmung von Glycerid-Glycerin und Gesamtcholesterin im Serum kontrolliert.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1) Bei den Kontrollen verschwand die Emulsion nach der zweiten Injektion in gleicher Weise wie nach der ersten. Die fraktionellen Eliminationskonstanten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

In der Äthanolgruppe zeigte sich hingegen eine Verzögerung. Die fraktionellen Eliminationskonstanten der zweiten Fettbelastung waren gegenüber der ersten signifikant vermindert.

- 2) In den Kontrollversuchen nahm die Glycerid-Glycerinkonzentration im Serum nach der ersten Fettbelastung ab und unterschied sich vor der zweiten nicht vom Ausgangswert.

In der Äthanolgruppe folgte der anfänglichen Abnahme nach der ersten Fettbelastung ein Wiederanstieg des Glycerid-Glycerinspiegels ab der 90. Min., so daß die Werte vor der zweiten Belastung im Vergleich zu denen vor der ersten signifikant erhöht waren.

- 3) Bei beiden Kollektiven zeigte sich nach der Injektion der Fettemulsion in den Lipoproteinelektrophoresen Lipide an der Stelle der

Chylomikronenbande und in den Dünnschichtchromatographien verstärkt Triglyzeride. Die Elimination der Emulsion ging in den Lipoproteinelektrophoresen mit einem Verschwinden der Chylomikronenbande und in den Dünnschichtchromatographien bei qualitativer Auswertung mit einer Intensitätsverminderung der Triglyzeridfraktion einher.

- 4) Die durch Trübungsmessung bestimmten Emulsionstriglyzeride verschwanden in beiden Gruppen rascher aus dem Blut als die nach Extraktion und Verseifung enzymatisch gemessenen Glyzeride.
- 5) Die Konzentration an Gesamtcholesterin im Serum zeigte bei beiden Kollektiven keine signifikanten Veränderungen.

Die Ergebnisse legen nahe, daß Äthanol die Elimination der Fetteulsionstriglyzeride hemmt. Zur Erklärung der Äthanolwirkung wird neben anderen Möglichkeiten die Rolle der endogenen Glyzeride zur Diskussion gestellt.

Für das im Vergleich zur Konzentrationsabnahme von Glyzerid-Glyzerin raschere Verschwinden der Plasmatrübung werden unterschiedliche Geschwindigkeiten in der Hydrolyse der exogenen Triglyzeride und der Entfernung der entstandenen partiellen Glyzeride diskutiert.

Hinsichtlich der gleichzeitigen Gabe von Äthanol und Fettpräparaten kann aus den Ergebnissen gefolgert werden, daß die Hemmung der Fettelemination gering ist. Für die parenterale Ernährung ergeben sich daher keine Konsequenzen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Zeller W., G.Berg, H.Frank: Die Ausnutzung des intravenös zugeführten Fettes bei kompletter parenteraler Ernährung
In: *Fette in der Medizin*, 6. Folge, 3 S.
Henning N., G.Berg (Ed.), Pallas-Verlag, Lochham 1965
- 2) Carlson L.A., D.Hallberg: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream. The Kinetics of the Elimination of a Fat Emulsion and of Chylomicrons in the Dog after Single Injection
Acta physiol. scand. 59, 52-61, 1963
- 3) Hallberg D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids from the Blood Stream. Determination and Separation of the Plasma Triglycerides after Single Injection of a Fat Emulsion in Man
Acta physiol. scand. 62, 407-421, 1964
- 4) Barboriak J.J., R.C.Meade: Enhancement of Alimentary Lipemia by Preprandial Alcohol
Amer. J. Med. Sci. 225, 245-251, 1968
- 5) Feigl, J.: Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipide
Biochem. Ztschr. 92, 282-317, 1918
- 6) Jones, D.P., M.S.Losowsky, C.S.Davidson, C.S.Lieber: Effects of Ethanol on Plasma Lipids in Man
J. Lab. Clin. Med. 62, 675-682, 1963
- 7) Isselbacher K.J., N.J.Greenberger: Metabolic Effects of Alcohol on the Liver I
New Eng. J. Med. 270, 351-356, 1964
- 8) Nestel P.J., E.Z.Hirsch: Mechanism of Alcohol-Induced Hypertriglyceridemia
J. Lab. Clin. Med. 66, 357-365, 1965

- 9) Scheig R.: Alkoholabbau und Fettstoffwechsel
Therapiewoche 39, 2272-2275, 1970
- 10) Verdy M., A.Gattereau: Ethanol, Lipase Activity and Serum-
Lipid Level
Amer. J. Clin. Nutr. 20, 997-1003, 1967
- 11) Losowsky M.S., D.P.Jones, C.S.Davidson, C.S.Lieber:
Studies of Alcoholic Hyperlipemia and Its Mechanism
Amer. J. Med. 35, 794-803, 1963
- 12) Baraona E., C.S.Lieber: Effects of Chronic Ethanol Feeding
on Serum Lipoprotein Metabolism in the Rat
J. Clin. Invest. 49, 769-778, 1970
- 13) Wilson D.E., P.H.Schreibman, A.C.Brewster, R.A.Arky:
The Enhancement of Alimentary Lipemia by Ethanol in Man
J. Lab. Clin. Med. 75, 264-274, 1970
- 14) Boberg J., L.A.Carlson, D.Hallberg: Application of a New In-
travenous Fat Tolerance Test in the Study of Hyper-
triglyceridemia in Man
J. Athero. Res. 9, 159-169, 1969
- 15) Zöllner N., W.Hansen: A Photometric Modification of the
Intravenous Fat Tolerance Test
J. Athero. Res. 15, 345-348, 1972
- 16) Angervall G.: On the Fat Tolerance Test
Acta Med. Scand. Suppl. 424, 1964
- 17) Westerfield W.W., M.P.Schulman: Metabolism and Caloric
Value of Alcohol
J.A.M.A. 170, 197-203, 1959
- 18) Folch J., I.Ascoli, M.Lees, J.A.Meath, F.N.LeBaron: Prepa-
ration of Lipid Extracts from Brain Tissue
J. Biol. Chem. 191, 833-841, 1951

- 19) Sperry W.M., F.C.Brand: The Determination of Total Lipids in Blood Serum
J. Biol. Chem. 213, 69-76, 1955
- 20) Zöllner N.: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut,
35 S. Zöllner N., D.Eberhagen (Ed.)
Springer Verlag, Heidelberg, New York 1965
- 21) Zak B., R.C.Dickenman, E.G.White, H.Burnett, P.J.Cherney:
Rapid Estimation of Free and Total Cholesterol
Amer. J. Clin.Path. 24, 1307-1315, 1954
- 22) Eggstein M., F.H.Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe, I. Mitteilung
Klin. Wschr. 44, 262-267, 1966
- 23) Dto. II. Mitteilung
Klin. Wschr. 44, 267-273, 1966
- 24) Zöllner N., W.Gröbner, C.Berger, G.Wolfram: Elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in Agarosegel mit Albuminzusatz
Ztschr. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7, 525-529, 1969
- 25) Noble R.P.: Electrophoretic Separation of Plasma Lipoproteins in Agarose Gel
J. Lip. Res. 9, 693-700, 1968
- 26) Stahl E.: Dünnschichtchromatographie
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959
- 27) Bücher T., H.Redetzki: Eine spezifische photometrische Bestimmung von Äthylalkohol auf fermentativem Wege
Klin. Wschr. 29, 615-616, 1951
- 28) Kingsbury K.J., D.M.Morgan: Basic Types of Lipid Response
Clin. Sci. 19, 645-655, 1960
- 29) Hakansson I.: Experience in Long-Term Studies on Nine Intravenous Fat Emulsions in Dogs
Nutr. Dieta 10, 54-66, 1968

- 30) Grande F., L.J.Hay, H.W.Heupel, D.S.Amatuzio: Effect of Ethanol on Serum Cholesterol Concentration in Dog and Man
Cirulat. Res. 8, 810-819, 1960
- 31) Lieber C.S., C.S. Davidson: Some Metabolic Effects of Ethyl Alcohol
Amer. J. Med. 33, 319-327, 1962
- 32) Seakins A., D.S.Robinson: Changes Associated with the Production of Fatty Livers by White Phosphorus and by Ethanol in the Rat
Biochem. J. 92, 308-312, 1964
- 33) Wilson D.E., R.A.Arky: Changes in the Disposition of Alimentary Fat Induced by Ethanol
Diabetes 17, 306, 1968
- 34) Baraona E., R.C.Pirola, C.S.Lieber: Pathogenesis of Postprandial Hyperlipemia in Rats Fed Ethanol-Containing Diets
J. Clin. Invest. 52, 296-304, 1973
- 35) Lieber C.S., L.M.DeCarli, R.Schmid: Stimulation of Hepatic Fatty Acid Synthesis by Ethanol inVivo and in Vitro
J. Clin. Invest. 39, 1007, 1960
- 36) Lieber C.S., R.Schmid: The Effect of Ethanol on Fatty Acid Metabolism; Stimulation of Hepatic Fatty Acid Synthesis in Vitro
J. Clin. Invest. 40, 394-399, 1961
- 37) Lieber C.S., L.M.DeCarli, C.S.Davidson: Comparison of Hepatic Synthesis and Peripheral Mobilization of Fat in the Production of Ethanol-Induced Fatty Liver
Clin. Res. 10, 230, 1962
- 38) Feinmann L., C.S.Lieber: Effect of Ethanol on Plasma Glycerol in Man
Amer. J. Clin. Nutr. 20, 400-403, 1967

- 39) Reboucas G., K.J.Isselbacher: Studies on the Pathogenesis of Ethanol Induced Fatty Liver. Synthesis and Oxidation of Fatty Acids by the Liver
J. Clin. Invest. 40, 1355-1362, 1961
- 40) Wakabayashi M., M.G.Horning, H.M.Maling, B.B.Brodie: Incorporation of Palmitate-1-14C into Triglycerides and Phospholipides by Cell-Free Homogenates of Livers from Control and Ethanol-Treated Rats
Fed. Proc. 20, 276, 1961
- 41) Borgström B.: Intern. Conf. Biochem. Problems, 2.Conf., 179, 1956. Zit. nach M.Kates: Lipolytic Enzyms. In: Lipid Metabolism, K.Bloch (Ed.). JohnWiley Inc., New York, London 1960
- 42) Fredrickson D.S., D.L.McCollester, K.Ono: Role of Unesterified Fatty Acid Transport inChylomicron Metabolism
J. Clin. Invest. 37, 1333-1341, 1958
- 43) Olivecrona T., P.Belfrage: Mechanisms for Removal of Chyle Triglyceride from the Circulating Bloods as Studied with 14C-Glycerol and 3H-Plamitic Acid Labeled Chyle
Biochim. Biophys. Acta 98, 83-91, 1965
- 44) Rodbell M., R.O.Scow: Metabolism of Chylomicrons and Triglyceride Emulsions by Perfused Rat Adipose Tissue
Aerm. J. Physiol. 208, 106-114, 1965
- 45) Brown D.P., T.Olivecrona: The Effect of Glucose Availability and Utilization on Chylomicron Metabolism in the Rat
Acta physiol. scand. 66, 9-18, 1966
- 46) Higgins J.A., G.Green: The Uptake of Lipids by Rat Liver Cells
Biochem. J. 99, 631-639, 1966

- 47) Belfrage P.: Metabolism of Chyle Triglycerides in the Liver.
Distribution of Radioactivity between Subcellular Components after the Intravenous Injection of Glycerol- and Fatty Acid-Labeled Chyle into the Carbohydrate Fed Rat
Biochim. Biophys. Acta 152, 266-279, 1968
- 48) Havel R.J., A.Goldfien: The Role of the Liver and of Extra-hepatic Tissues in the Transport and Metabolism of Fatty Acids and Triglycerides in the Dog
J. Lip. Res. 7, 65-72, 1966
- 49) Stein O., Y.Stein: The Role of the Liver in the Metabolism of Chylomicrons, Studied by Electron Microscopic Autoradiography
Lab. Invest. 17, 436-446, 1967
- 50) Nestel P.J., R.J.Havel, A.Bezman: Metabolism of Constituent Lipids of Dog Chylomicrons
J. Clin. Invest. 42, 1313-1321, 1963
- 51) Redgrave T.G.: Formation of Cholesteryl Ester-Rich Particulate Lipid during Metabolism of Chylomicrons
J. Clin. Invest. 49, 465-471, 1970
- 52) Albrink M.J., E.B.Man, J.P.Peters: The Relation of Neutral Fat to Lactescence of Serum
J. Clin. Invest. 34, 147-157, 1955
- 53) Rodbell M., R.O.Scow, S.S.Chernick: Removal and Metabolism of Triglycerides by Perfused Rat Liver
J. Biol. Chem. 239, 385-391, 1964
- 54) Nestel P.J., M.A.Denborough, J.O.'Dea: Disposal of Human Chylomicrons Administered Intravenously in Ischemic Heart Disease and Essential Hyperlipemia
Circulat. Res. 10, 786-791, 1962

- 55) Nestel P.J.: Relationship between Plasma Triglycerides and Removal of Chylomicrons
J. Clin. Invest. 43, 943-949, 1964
- 56) Fredrickson D.S., R.I. Levy, R.S. Lees: Fat Transport in Lipoproteins - an Integrated Approach to Mechanisms and Disorders
New Eng. J. Med. 276, 94-103, 1967
- 57) Quarfordt S.H., A. Frank, D.M. Shames, M. Berman, D. Steinberg: Very Low Density Lipoprotein Triglyceride in Type IV Hyperlipoproteinemia and the Effects of Carbohydrate-Rich Diets
J. Clin. Invest. 49, 2281-2297, 1970
- 58) Korn E.D.: Clearing Factor, a Heparin-Activated Lipoprotein Lipase. II. Substrate Specificity and Activation of Coconut Oil
J. Biol. Chem. 215, 15-26, 1955
- 59) Fredrickson D.S., R.J. Levy: Familial Hyperlipoproteinemia
In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 545 S.
J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson (Ed.)
McGraw-Hill Book Company, New York 1972
- 60) Greten H.: Über die Spezifität des genetisch bedingten Enzymmangels bei Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie Typ I
Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. 11, 1304, 1970
- 61) Ganesan D., R.H. Bradford, P. Alanpovic, W.J. McConathy: Differential Activation of Lipoprotein Lipase from Human Post-Heparin Plasma, Milk and Adipose Tissue by Polypeptides of Human Serum Apolipoprotein C
FEBS Letters 15, 205-208, 1971

- 62) Brewster A.C., H.G.Lankford, M.G.Schwartz, I.F.Sullivan:
Ethanol and Alimentary Lipemia
Amer. J. Clin. Nutr. 19, 255-259, 1966
- 63) Greten H., R.J.Levy, D.S.Fredrickson: Evidence for Seperate
Monoglyceride Hydrolase and Triglyceride Lipase in
Post-Heparin Human Plasma
J. Lip. Res. 10, 326-330, 1969
- 64) Bier D.M., R.J.Havel: Activation of Lipoprotein Lipase by
Lipoprotein Fractions of Human Serum
J. Lip. Res. 11, 565-570, 1970
- 65) Brown V.W., M.L.Baginsky: Inhibition of Lipoprotein Lipase
by an Apoprotein of Human Very Low Density Lipopro-
teins
Biochem. Biophys. Res. Comm. 46, 375-382, 1972
- 66) Hansen W.: Fettoleranz und Lipoproteinlipasen bei Normal-
personen und Hypertriglyzeridämiepatienten
- 67) Edgren B., H.C.Meng: The Removal of Dietary Chylomicrons
and Artificial Fat Emulsions from the Circulation of Rats
Acta physiol. scand. 56, 237-243, 1962
- 68) Hallberg D.: Studies on the Elimination of Exogenous Lipids
from the Blood Stream. The Kinetics for the Elimination
of Chylomicrons Studied by Single Intravenous Injections
in Man
Acta physiol. scand. 65, 279-284, 1965

ANHANG

1) Daten der Versuchspersonen

Versuchsperson	Versuch Nr.	Alter(Jahre)	Gewicht(kg)	Größe(cm)
P.B.	1	20	78	178
H.W.	2, 14	25	66	168
T.A.	3	22	84	186
E.K.	4, 16	20	72	174
K.K.	5	23	81	185
R.J.	6, 12	23	63	172
H.K.	7, 15	21	70	175
M.W.	8	18	65	169
T.M.	9	18	74	180
M.S.	10	22	58	167
H.M.	11	19	81	184
W.H.	13	30	75	186
P.D.	17	22	82	185
R.W.	18	26	84	177

2) Alkoholkonzentration im Blut (‰)

Versuch	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
30 Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 "	0,20	0,37	0,39	0,35	0,40	0,46	0,36	0,38	0,29	0,28	0,40
90 "	0,36	0,72	0,73	0,69	0,73	0,76	0,68	0,65	0,65	0,57	0,61
120 "	0,62	0,68	0,71	0,72	0,75	0,75	0,64	0,69	0,69	0,66	0,67
150 "	0,69	0,71	0,74	0,70	0,75	0,76	0,68	0,70	0,72	0,67	0,69
180 "	0,67	0,72	0,69	0,69	0,73	0,74	0,70	0,67	0,70	0,67	0,69
210 "	0,61	0,69	0,71	0,71	0,73	0,73	0,69	0,64	0,69	0,66	0,72

3) Fettoleranztest

Versuch Nr.	1. Fettbelastung		2. Fettbelastung	
	Frak.Elim.kon. (%/Min.)	Halbwertsz. (Min.)	Frak.Elim.kon. (%/Min.)	Halbwertsz. (Min.)
1	4,5	15,5	4,5	15,5
2	5,0	13,7	4,9	14,0
3	5,8	12,0	5,9	11,7
4	5,0	13,7	5,1	13,5
5	5,5	12,5	5,4	12,9
6	4,6	15,2	4,5	15,5
7	4,6	15,2	4,6	15,2
8	5,7	12,0	4,1	16,7
9	5,9	11,7	4,7	14,8
10	6,0	11,5	5,1	13,5
11	5,3	13,2	3,9	17,7
12	6,0	11,5	4,4	15,3
13	3,0	22,5	2,7	25,0
14	4,6	15,2	3,4	20,7
15	6,9	10,0	5,6	12,5
16	5,8	12,0	5,0	13,7
17	5,6	12,5	4,4	15,9
18	5,5	12,5	4,7	14,8

4) Glyzerid-Glyzerin im Serum (mg%)

Zeit(Min.)	0	5	30	60	90	120	150	180	185	210
Versuch										
1	86	-	173	130	101	100	79	84	-	143
2	132	-	200	183	154	134	131	126	-	156
3	142	-	255	214	208	192	187	170	-	210
4	127	393	220	182	158	155	153	148	361	204
5	110	365	194	157	145	139	131	124	336	178
6	107	316	193	149	135	120	114	109	280	173
7	64	164	106	74	68	67	60	58	202	87
8	103	-	177	133	118	121	127	129	-	187
9	61	-	122	85	88	93	105	112	-	130
10	66	356	135	93	82	86	94	107	401	182
11	72	-	162	102	90	84	90	98	-	275
12	73	297	122	95	112	112	119	122	347	221
13	108	-	187	162	147	148	134	124	-	222
14	105	-	166	131	133	140	154	169	-	187
15	71	240	142	101	95	89	91	96	253	186
16	109	298	193	172	152	165	165	169	349	240
17	94	-	166	124	110	118	121	124	-	197
18	74	-	170	134	122	115	117	120	-	214

5) Gesamtcholesterin im Serum (mg %)

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210
Versuch								
1	210	207	209	192	207	213	207	207
2	206	212	224	223	219	228	223	234
3	212	227	219	227	222	222	225	227
4	208	214	212	209	211	216	209	208
5	199	205	211	210	215	206	206	209
6	208	214	210	216	210	217	211	220
7	152	150	144	156	150	154	149	146
8	233	229	226	220	225	223	231	225
9	180	183	178	182	172	175	171	182
10	189	182	185	173	188	175	180	191
11	193	205	210	198	194	205	206	212
12	231	230	231	234	228	225	236	224
13	228	226	225	225	230	221	224	216
14	195	191	194	197	205	200	198	190
15	160	140	142	146	152	147	152	163
16	222	225	220	220	218	230	218	227
17	184	191	190	183	187	190	188	187
18	211	216	221	216	222	210	214	217

Ich danke Herrn Prof. Dr. N. Zöllner für das Thema der Arbeit sowie Herrn Priv. Doz. Dr. G. Wolfram für die Bewertung ihrer Niederschrift. Herrn Dr. W. Hansen, der inzwischen die Med. Poliklinik verlassen hat, schulde ich Dank für seine Unterstützung mit Rat und seine praktischen Anleitungen.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. Januar 1949 als Sohn des Dipl. Volkswirts Dr. Rolf Jergus und seiner Ehefrau Erika, geb. Zeidler, in München geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Grünwald bei München, sodann trat ich in das neusprachliche Albert-Einstein-Gymnasium in München ein, wo ich 1968 die höhere Reife erlangte. Zum Wintersemester 1968/69 immatrikulierte ich mich in der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität München, im folgenden Sommersemester wechselte ich in die medizinische Fakultät über. Im Sommersemester 1969 legte ich das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1970/71 das Physikum ab. Vom Dezember 1971 bis zum Februar 1973 führte ich an der Med. Poliklinik der Universität München den experimentellen Teil meiner Dissertation durch. Am 20. Juni 1974 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Universität München. Vom November 1974 bis zum April 1975 arbeitete ich als Medizinalassistent an der II. Med. Klinik der Universität München.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. Januar 1949 als Sohn des Dipl. Volkswirts Dr. Rolf Jergus und seiner Ehefrau Erika, geb. Zeidler, in München geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Grünwald bei München, sodann trat ich in das neusprachliche Albert-Einstein-Gymnasium in München ein, wo ich 1968 die höhere Reife erlangte. Zum Wintersemester 1968/69 immatrikulierte ich mich in der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität München, im folgenden Sommersemester wechselte ich in die medizinische Fakultät über. Im Sommersemester 1969 legte ich das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1970/71 das Physikum ab. Vom Dezember 1971 bis zum Februar 1973 führte ich an der Med. Poliklinik der Universität München den experimentellen Teil meiner Dissertation durch. Am 20. Juni 1974 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Universität München. Vom November 1974 bis zum April 1975 arbeitete ich als Medizinalassistent an der II. Med. Klinik der Universität München.

